



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



ROSEANA FARIAS DE ARAÚJO RAMOS

**ATUALIDADES NO DIABETES *MELLITUS***

João Pessoa/PB

2014

ROSEANA FARIAS DE ARAÚJO RAMOS

**ATUALIDADES NO DIABETES *MELLITUS***

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à  
Coordenação de Farmácia da Universidade  
Federal da Paraíba como requisito parcial para  
obtenção do diploma de bacharelado em  
Farmácia

Orientador: Prof. Dr. João Vianney Pereira

João Pessoa/PB

2014

R175a      Ramos, Roseana Farias de Araújo.

Atualidades no diabetes mellitus / Roseana Farias de Araújo  
Ramos. - - João Pessoa: [s.n.], 2014.

52f. : il. -

Orientador: João Vianney Pereira.  
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Diabetes mellitus. 2. Diagnóstico. 3. Monitoramento e

ROSEANA FARIAS DE ARAÚJO RAMOS

**ATUALIDADES NO DIABETES *MELLITUS***

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 26/ 03 / 2014

Banca examinadora

---

Prof. Dr. João Vianney Pereira

---

Prof. Msc. Abraão Alves de Oliveira Filho

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Narlize Silva Lira

Aos meus pais, por toda renúncia e dedicação em prol da minha educação, e por todo amor concedido na nossa vida familiar.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que os obstáculos fossem superados, me dando força, coragem e perseverança para alcançar mais uma nova conquista.

Aos meus pais Jupiratan e Vera Lúcia (*in memoriam*) que durante toda a vida me ensinaram, com amor, carinho, dedicação e renúncia, tudo que sou hoje. E por toda a confiança que depositaram no meu futuro, incentivando e apoiando sempre na busca de novas realizações.

À minha irmã Rossana e ao meu cunhado Alexandre pelo carinho, apoio e incentivo durante minha formação acadêmica farmacêutica, perdendo meus erros e ausência em muitos momentos da nossa vida familiar.

Às minhas sobrinhas, pelo amor revigorante, pela inocência e alegria capazes de transformar os dias tristes e difíceis em momentos passageiros.

Ao meu namorado Glauco por toda compreensão e apoio, e por estar sempre ao meu lado, incentivando meus estudos e comemorando as minhas vitórias.

Ao meu orientador professor Dr. João Vianney Pereira por ter aceitado me orientar durante este trabalho e por toda atenção e compreensão durante o seu desenvolvimento. Como também, por todos os ensinamentos durante as disciplinas de Bioquímica I e II.

A todos os professores do Curso de Farmácia, pelos ensinamentos, incentivos e dedicação durante estes longos 5 anos.

Aos meus colegas de curso e aos sinceros e verdadeiros amigos conquistados durante esta jornada, pelo companheirismo durante as dificuldades enfrentadas e pelas alegrias compartilhadas, a cada período concluído, a cada conquista alcançada.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo durante minha formação profissional.

À Universidade Federal da Paraíba por proporcionar uma formação de qualidade.

Enfim, a todos que contribuíram, mesmo que indiretamente, para minha vida acadêmica e para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

## RESUMO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por apresentar um conjunto de alterações metabólicas geradas como consequência de deficiências no mecanismo de produção e/ou da ação da insulina em tecidos periféricos, e está relacionada principalmente à presença de hiperglicemia. Considerada uma doença crônica de alta prevalência, constitui um problema de saúde pública devido ao grande aumento de sua incidência nas últimas décadas. Fator este relacionado tanto ao crescimento da expectativa de vida da população, como também, às altas das taxas de sedentarismo, à utilização de hábitos alimentares inadequados e à elevação dos níveis de obesidade, grandes consequências da urbanização crescente e modernização do estilo de vida. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura, mostrando a relevância dos exames de diagnóstico e monitoramento da doença, e analisar novas metodologias de tratamento adotadas para retardar o avanço do DM. Visto que esta doença está acompanhada frequentemente de complicações micro e macrovasculares, que afetam principalmente o sistema cardiovascular e o sistema nervoso, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, devido ao acúmulo de proteínas glicadas nos tecidos quando a glicose encontra-se em concentrações elevadas. Portanto, a fim de se prevenir ou retardar complicações da doença é essencial realizar um diagnóstico precoce do DM, para que sejam avaliadas e adotadas medidas para o seu controle, além de também ser necessário realizar um acompanhamento constante desta doença através da realização de testes de monitoramento.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*, diagnóstico, monitoramento e tratamento.



## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease of multifactorial etiology characterized by presenting a set of metabolic changes generated as a result of deficiencies in the production mechanism or insulin action in peripherals tissues, and is mainly connected to the presence of hyperglycemia. Considered a chronic disease of high prevalence, constitutes a public health problem owing to the large increase in incidence in recent decades. This factor is related to both the growth in life expectancy of the population, but also to high rates of physical inactivity, the use of inadequate eating habits and rising obesity levels, major consequences of growing urbanization and modernization of lifestyle. This study had like objective to do a review of the literature, showing the relevance of diagnostic tests and disease monitoring, and analyzing new treatment methodologies adopted to slow the advance of DM. Since this disease is often accompanied by microvascular and macrovascular complications, primarily affecting the cardiovascular system and the nervous system, such as retinopathy, nephropathy and neuropathy, due to accumulation of glycated proteins in tissues when glucose is found in high concentrations. Therefore , in order to prevent or delay complications of the disease is essential to perform an early diagnosis of DM , to be evaluated and adopted measures for its control , it would also be necessary to conduct constant monitoring of this disease by performing tests monitoring .

Key-words: Diabetes *mellitus*, diagnosis, monitoring and treatment

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da pró-insulina.....	19
Figura 2. Mecanismo de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas através da ação da glicose.....	19
Figura 3. Diagrama da liberação bifásica de insulina em resposta a infusão de glicose constante.....	20
Figura 4. Mecanismo de ação da insulina no metabolismo da glicose	21
Figura 5. Curva glicêmica normal.....	32
Figura 6. Curva glicêmica no diabetes.....	32
Figura 7. Cinética de absorção da reação fotométrica na preparação dos fragmentos de unhas.....	41
Figura 8. Concentração relativa de proteínas de unhas glicadas em diabético e no grupo controle.....	41
Figura 9. Estado de normoglicemia observado após a injeção de nanopartículas desenvolvidas por Gu e colaboradores.....	43
Figura 10. Detalhes da rede de nanopartículas de liberação controlada de insulina.....	44
Figura 11. Processo de isolamento de ilhotas humano.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores para classificação em glicemia alterada de jejum e tolerância diminuída à glicose.....	28
Tabela 2. Classificação do controle glicêmico de pacientes diabéticos a partir dos valores do teste de frutossamina.....	35
Tabela 3. Tipos de insulina disponíveis no mercado para tratamento do diabetes <i>mellitus</i> e seus respectivos tempos de ação.....	37
Tabela 4. Valores da glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos.....	38
Tabela 5. Novos critérios para diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i> .....	39
Tabela 6. Valores para diagnóstico do diabetes mellitus gestacional (24-28 semanas).....	42

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ADA – Associação Americana de Diabetes  
AMGC – Automonitoramento da glicemia capilar  
CCS – Centro de Ciências da Saúde  
DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde  
DM – Diabetes *mellitus*  
DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1  
DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2  
DMG – Diabetes *mellitus* gestacional  
DNA – Ácido desoxirribonucléico  
EUA – Estados Unidos da América  
FDA – Food and Drugs Administration  
GLUT – Transportador de glicose  
HbA1c – Hemoglobina glicada  
HPLC - High-performance liquid chromatography (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IDF – Federação Internacional de Diabetes  
IRS - Substratos do receptor de insulina  
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
MEDLINE - National Library of Medicine – Estados Unidos  
MS – Ministério da Saúde  
NPH - Neutral Protamine Hagedorn  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes  
SciELO – Scientific Eletronic Library Online  
SMCG – Sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial  
TTOG - Teste de tolerância oral à glicose  
UFPB – Universidade Federal da Paraíba

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
	2.1 Objetivo Geral.....	15
	2.2 Objetivos Específicos.....	15
3	METODOLOGIA DA PESQUISA.....	16
	3.1 Levantamento de dados.....	16
	3.2 Análise de dados.....	17
4	REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	18
	4.1 Diabetes <i>mellitus</i> .....	18
	4.2 Insulina: síntese e secreção.....	18
	4.3 Mecanismo de ação da insulina no metabolismo dos carboidratos.....	20
	4.4 Consequências da deficiência de insulina.....	22
	4.4.1 Complicações associadas.....	22
	4.4.1.1 Retinopatia.....	23
	4.4.1.2 Nefropatia.....	23
	4.4.1.3 Problemas cardiovasculares.....	24
	4.4.1.4 Neuropatia.....	24
	4.4.1.5 Amputação de membros.....	24
	4.5 Classificação etiológica do diabetes <i>mellitus</i> .....	25
	4.5.1 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	25
	4.5.2 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	26
	4.5.3 Outros tipos de diabetes <i>mellitus</i> .....	26

4.5.4 Diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	27
4.5.5 Categoria de risco para desenvolvimento do diabetes <i>mellitus</i> .....	28
4.6 Diagnóstico e monitoramento dos níveis glicêmicos.....	29
4.6.1 Dosagem de glicemia.....	30
4.6.1.1 Glicemia de jejum.....	30
4.6.1.2 Glicemia pós-pandrial.....	30
4.6.1.3 Glicemia capilar.....	31
4.6.2 Teste de tolerância oral à glicose ou Curva glicêmica (TTOG).....	31
4.6.3 Curva glicêmica sensibilizada pela cortisona.....	33
4.6.4 Hemoglobina glicada.....	33
4.6.5 Frutosamina.....	34
4.7 Tratamento.....	35
4.7.1 Tratamento com insulina.....	36
4.7.2 Tratamento com hipoglicemiantes orais.....	37
4.8 Atualidades no diabetes <i>mellitus</i> .....	38
4.8.1 Atualidades no diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i> .....	38
4.8.2 Atualidades no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> .....	42
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de doenças metabólicas geradas como consequência de problemas no mecanismo de produção e/ou deficiência da ação da insulina em tecidos periféricos (ADA, 2013). Sendo caracterizada principalmente pela ocorrência de hiperglicemia (por altos níveis de concentração de glicose no sangue) (PASQUALOTTO, ALBERTON e FRIGERI, 2012).

Já considerada uma doença crônica de alta prevalência, sua incidência vem aumentando mundialmente nas últimas décadas, por estar diretamente relacionada ao envelhecimento, decorrente do crescimento da expectativa de vida da população. Como também, está relacionada ao crescimento das taxas de sedentarismo, à utilização de hábitos alimentares inadequados e à elevação dos níveis de obesidade, grandes consequências da urbanização crescente e modernização do estilo de vida (PEREIRA, 2008; BRASIL, 2006; CESSE et al., 2009).

Segundo estimativas realizadas em 2006 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2006), em 2030, 366 milhões de pessoas seriam portadoras do DM, praticamente duplicando sua prevalência em relação aos 171 milhões de casos identificados no ano de 2000 (OMS, 2006; SOUZA et al., 2012). Mas dados de 2011 destacaram que cerca de 366 milhões de pessoas já eram afetadas pela doença, fazendo com que a estimativa de casos para 2030 subisse para 552 milhões (ICD, 2012).

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), no mundo 6% da população possui a doença (MAGALHÃES et al., 2012). Destaca-se ainda que o DM é responsável, direta ou indiretamente, por cerca de 4 milhões de mortes por ano, representando 9% da mortalidade mundial total (SOUZA et al., 2012).

Dados de 2011 relatam que no Brasil 12,4 milhões de pessoas encontravam-se acometidas por DM. Superando os 11 milhões estimados pela OMS em 2006 para o ano de 2030. E segundo Santos e Torres (2012) existe uma previsão de que até lá este número aumente para 19,6 milhões de pessoas.

Estudo desenvolvido por Cesse e colaboradores (2009), a partir de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) coletados nas capitais brasileiras, no período de 1950 à 2000, teve como objetivo analisar as mudanças na

mortalidade causada por agravos do diabetes mellitus e assim contribuir com a política pública voltada para ações de promoção e prevenção desta doença. Através dele é possível destacar uma crescente mortalidade na maior parte do país, principalmente nas cidades de Teresina (PI), Recife (PE), Natal (RN) e Manaus (AM), com variações de 55,1, 27,0, 21,7 e 20,8 %, respectivamente. Exceções deste crescimento foram observadas em São Paulo e Belo Horizonte, por não apresentarem tendências significativas. Aspectos determinantes para que o Brasil tenha atualmente o DM como a terceira maior causa de mortes.

Observa-se que um importante fator para as constantes complicações crônicas causadas pela diabetes, responsáveis pela alta taxa de morbimortalidade de pacientes diabéticos, é o fato que cerca de 50% dos portadores desconhecem o seu diagnóstico e 24% dos pacientes afetados e adequadamente diagnosticados não fazem qualquer tipo de tratamento desta doença (PASQUALOTTO, ALBERTON e FRIGERI, 2012).



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar um levantamento bibliográfico sobre os aspectos fisiopatológicos e bioquímicos do Diabetes *mellitus*. Adquirindo um maior conhecimento em relação à esta doença que afeta grande número de pessoas e causa muitas consequências decorrentes de suas complicações, destacando as atualidades em torno da doença.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Abordar as atualidades fisiopatológicas e epidemiológicas do Diabetes *mellitus*.
- Mostrar as atualidades existentes quanto aos métodos de diagnóstico e monitoramento do diabetes *mellitus*.
- Analisar as alternativas em desenvolvimento para o tratamento do Diabetes *mellitus*.

### **3 METODOLOGIA DA PESQUISA**

Para realização deste trabalho foi adotada como estratégia metodológica uma revisão bibliográfica ou revisão de literatura, com busca de artigos científicos, dissertações, teses e livros.

Pois, através da pesquisa bibliográfica o autor, pelo contato direto com as informações publicadas sobre determinado assunto, pode realizar uma análise crítica e comparar as diversas informações coletadas, contribuindo com determinada área de conhecimento (MARCONI e LAKATOS, 2008).

#### **3.1 Levantamento de dados**

A busca de artigos científicos, dissertações e teses, publicados no período de 2005 à 2014, foi realizada em bases eletrônicas, entre elas, National Library of Medicine – Estados Unidos (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Além de busca manual de citações em bibliotecas, especialmente da Biblioteca Central da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e da Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde (CCS) desta universidade.

Foram utilizadas na pesquisa palavras-chaves relacionadas ao DM, assim como especificamente palavras relacionadas à etiologia da doença, ao diagnóstico laboratorial e aos métodos laboratoriais essenciais no acompanhamento dos pacientes portadores desta doença, como também ao seu tratamento.

Entre elas podemos destacar: diabetes *mellitus*, diagnóstico laboratorial, tratamento do diabetes, hemoglobina glicada, frutossamina, glicemia de jejum, monitoramento do diabético, complicações do diabetes.

### **3.2 Análise de dados**

Após a coleta e análise dos dados, foi realizada uma compilação das principais informações, por análise descritiva e comparativa, com o intuito de se estabelecer uma maior compreensão sobre o tema pesquisado, contribuindo assim para o conhecimento científico do mesmo.

## **4 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1 Diabetes *mellitus***

O diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica caracterizada por distúrbio no metabolismo da glicose, relacionado fisiologicamente à deficiência de insulina, resultando assim, no aumento da concentração de glicose no sangue, denominada hiperglicemia, condição principal definida pela OMS para determinação da doença (OMS, 2006; SOUZA et al., 2012).

Esta doença está acompanhada frequentemente por complicações micro e macrovasculares, que afetam principalmente o sistema cardiovascular e o sistema nervoso, causando problemas como: doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, retinopatia, nefropatia e neuropatia (OMS, 2006; SOUZA et al., 2012).

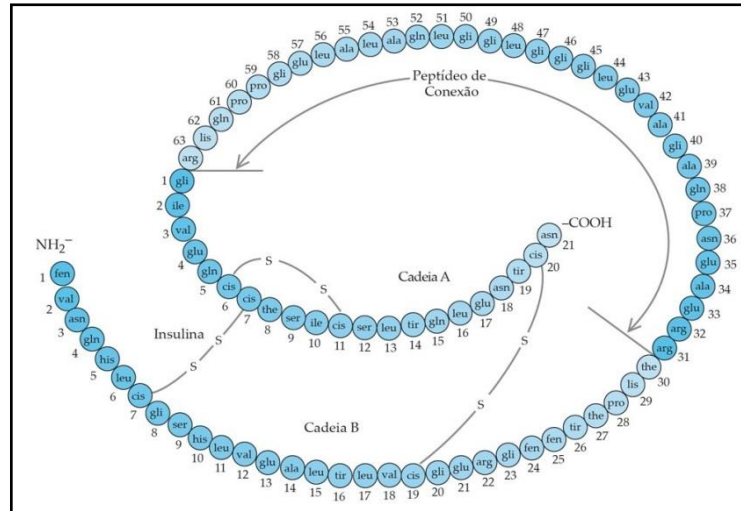
A deficiência de insulina, fator determinante para ocorrência da fisiopatologia, pode ocorrer devido a sua secreção inadequada, devido a uma produção insuficiente deste hormônio ou da falência das células beta em reconhecer os estímulos para secreção de insulina. Ou ainda, pode ser decorrente da ação minimizada da insulina, em virtude da redução de seus receptores na superfície das células-alvo (PEREIRA, 2008; ADA, 2013).

### **4.2 Insulina: síntese e secreção**

A insulina é um hormônio proteico, produzido pelo pâncreas e secretado especificamente pela células beta das ilhotas de *Langerhans*. Este hormônio consiste de duas cadeias peptídicas, contendo 21 e 30 resíduos de aminoácidos, ligadas por pontes dissulfeto (RANG et al., 2011).

A síntese de seu precursor (pré-pró-insulina) acontece nos ribossomos do retículo endoplasmático granuloso destas células. Após o transporte deste para o complexo golgiense, ocorre clivagem proteolítica, transformando-o logo em seguida em pró-insulina. A pró-insulina é então quebrada por enzimas deste complexo, liberando assim o peptídeo C e a insulina (RANG et al., 2011).

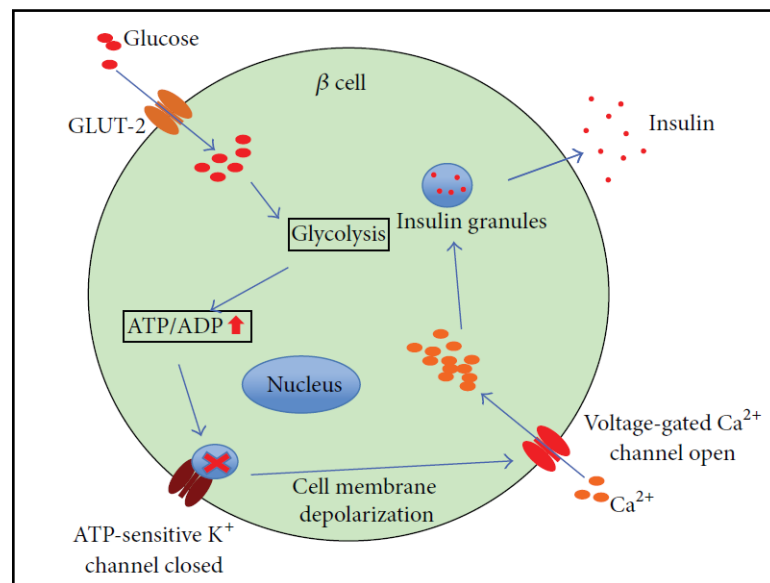
Figura 1. Estrutura da pró-insulina



Fonte: [www.medicinanet.com.br](http://www.medicinanet.com.br)

Nesta organela, a insulina e o peptídeo C são cristalizados com  $Zn^{2+}$  e armazenados na forma de grânulos, posteriormente liberados no citoplasma. Com o aumento da glicemia, sinais fazem com que ocorra o processo conhecido como emiocitose, que ocorre a partir do transporte dos grânulos até à membrana plasmática, onde irão se fundir e assim liberar seu conteúdo para o espaço extracelular (PEREIRA, 2008).

Figura 2. Mecanismo de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas através da ação da glicose

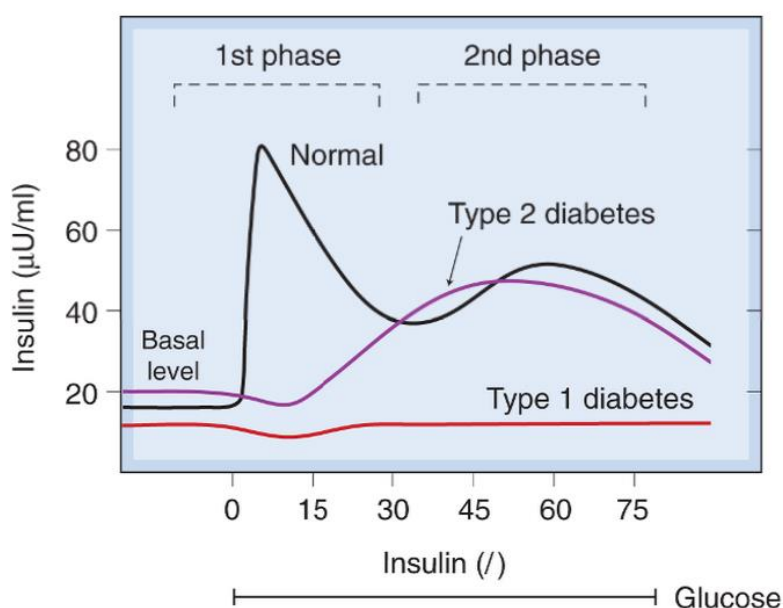


Fonte: QI, 2014.

Como citado anteriormente, a síntese e secreção da insulina é controlada pela concentração da glicose no sangue. Normalmente, há uma liberação basal constante da insulina em resposta ao aumento nos níveis de glicemia, e isso ocorre em duas fases: uma fase inicial rápida da liberação do hormônio armazenado e uma fase tardia lenta de liberação contínua e de nova síntese do hormônio. (RANG et al., 2011).

Na figura 3 pode-se perceber que estas fases encontram-se alteradas no caso do diabetes *mellitus* (tipo 1 e 2). No tipo 1, ambas estão ausentes, enquanto que no tipo 2 apenas a primeira fase não acontece adequadamente.

Figura 3. Diagrama da liberação bifásica de insulina em resposta a infusão de glicose constante.



Fonte: Rang et al., 2011.

#### 4.3 Mecanismo de ação da insulina no metabolismo dos carboidratos

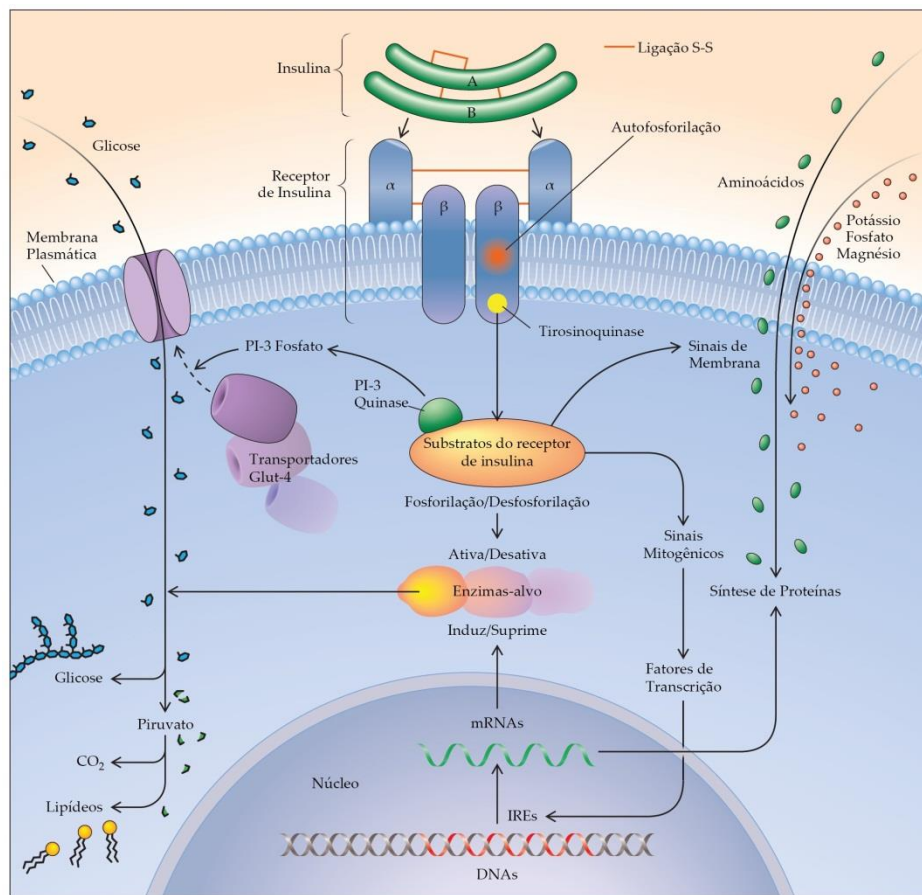
Apesar do mecanismo de ação da insulina não ter sido definido exatamente, sabe-se que a insulina liga-se ao seu receptor presente na superfície das células-alvos. Este receptor é um complexo glicoproteico transmembranar heterotetramérico formado por duas subunidades alfa e duas subunidades beta, unidas por ligações

dissulfeto, e que apresentam atividade tirosina quinase intrínseca (KAHN, 1985; HABER et al., 2001).

Após esta ligação da insulina, que acontece na subunidade alfa, “a subunidade beta adquire atividade quinase, levando à alteração conformacional e à autofosforilação do receptor nas subunidades beta em múltiplos resíduos de tirosina” (ZECCHIN, CARVALHEIRA e SAAD, 2004). Ou seja, a insulina induz autofosforilação, nos resíduos de tirosina, ativando esta quinase e com isto gerando a fosforilação de substratos proteicos, chamados de substratos do receptor de insulina (IRS), iniciando uma cascata de reações de regulação do efeito metabólico (HABER et al, 2001).

Quando o sinal chega ao efetor final, gera a translocação de vesícula contendo transportadores de glicose GLUT4 para a membrana plasmática, e assim ativa a síntese de glicogênio e de proteínas (ZECCHIN, CARVALHEIRA e SAAD, 2004).

Figura 4. Mecanismo de ação da insulina no metabolismo da glicose



#### **4.4 Consequências da deficiência de insulina**

De acordo com Pereira (2008), com a falta de insulina ocorre uma diminuição da síntese de glicogênio (hepático e muscular) e da absorção da glicose pelas células. Essa baixa quantidade de glicose disponível para a célula, resulta no aumento da glicogenólise e na diminuição da captação pelo fígado de glicose para armazenamento e reserva de energia. Gerando como consequências a hiperglicemia e o aparecimento dos sinais e sintomas característicos da doença. Entre eles destacam-se:

- Poliúria e polidipsia – ocorre perda de água e eletrólitos, decorrente da glicosúria gerada pela elevação da osmolaridade sanguínea e urinária;
- Astenia – sintoma gerado em consequência da diminuição da produção de ATP, devido à diminuição da glicólise, do oxalacetato e do ciclo de Krebs;
- Polifagia – decorrente da baixa fonte de energia e consequente quadro de inanição, ativador do centro regulador do apetite no hipotálamo;
- Corpos cetônicos e hálito cetônico – são sintetizados corpos cetônicos, devido a elevada mobilização de ácidos graxos livre e glicerol para o sangue (lipemia), para produção de energia pelo ciclo de Krebs através do acetil CoA;
- Perda de peso – ocorre perda de massa muscular, por diminuição da síntese protéica e catabolismo protéico acelerado.

##### **4.4.1 Complicações associadas**

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), adultos com DM possui um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver doença cardiovascular, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Sendo essas complicações responsáveis por aproximadamente 65% da mortalidade em pessoas portadoras desta doença, que também é a causa mais comum de amputações não traumáticas de membros inferiores, de cegueira irreversível e do desenvolvimento de doença renal crônica (BRASIL, 2006).

Fatores decorrentes de várias alterações metabólicas crônicas estão relacionados às alterações vasculares, como macro e microangiopatias. Ocorre comprometimento das artérias, favorecendo a aterosclerose, que provoca



espessamento da membrana basal dos capilares sanguíneos. Fatores estes que resultam principalmente em retinopatia e nefropatia. Como também estão relacionados às alterações neurológicas, a partir do espessamento das membranas basais das células de Schwann, gerando uma neuropatia responsável por incapacitação em fases avançadas da doença (PEREIRA, 2008).

#### **4.4.1.1 Retinopatia**

Esta é a principal causa da cegueira e deficiência visual originada em diabéticos, associada algumas vezes à incidência de glaucoma e catarata. Isto porque, ocorrem danos dos vasos sanguíneos da retina. Segundo a OMS, cerca de 2% de pessoas portadoras de diabetes ficam cegas e 10% desenvolvem deficiência visual grave, num prazo estimado de 15 anos após o desenvolvimento da doença. (OMS, 2006.)

Para evitar problemas decorrentes da retinopatia, além do controle dos níveis glicêmicos, é importante realizar constantemente acompanhamento com exames oftalmológicos para que possa ser realizada precocemente a detecção de qualquer problema e assim realizar seu tratamento, podendo até serem realizadas intervenções utilizando laser ou através da realização de cirurgias (OMS, 2006.).

#### **4.4.1.2 Nefropatia**

A insuficiência renal é uma grave consequência, estando associada à gravidade e duração do diabetes. E para se evitar lesões renais, ou mesmo, para retardar um possível progresso, deve-se realizar além do controle da glicemia, o controle da pressão arterial, já que normalmente ocorre coexistência de hipertensão. Ainda deve-se evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos e restringir o consumo de proteínas. (RANG et al., 2011; OMS, 2006)

#### **4.4.1.3 Problemas cardiovasculares**

Os problemas cardiovasculares são responsáveis por cerca de 50% das mortes decorrentes de complicações causadas pelo diabetes, embora seja necessário destacar que muitas vezes está associado ao uso de cigarro/tabaco, à falta de controle da pressão arterial que encontra-se geralmente alta, além do colesterol alto. Alterações de dessas condições podem atrasar ou impedir a doença cardíaca em pessoas com diabetes. Também é essencial o controle da pressão arterial, reduzindo também o risco de infarto do miocárdio com o tratamento anti-hipertensivo (OMS, 2006).

#### **4.4.1.4 Neuropatia**

A neuropatia diabética é provavelmente a complicação mais comum da diabetes. Está associada ao acúmulo de metabólitos ativos da glicose produzidos pela ação da aldose redutase. Estudos sugerem que até 50 % das pessoas com diabetes são afetados em algum grau. Os principais fatores de risco desta doença são o nível e a duração da glicemia elevada. Devido aos danos causados nas fibras nervosas periféricas (motoras, sensitivas ou autônomas), pode levar à perda de sensibilidade e de danos para as pernas. É também uma das principais causas de disfunção erétil em homens diabéticos (RANG et al., 2011; OMS, 2006.)

#### **4.4.1.5 Amputação de membros**

Devido a alterações nos vasos sanguíneos e nervos, muitas vezes ocorre a ulceração e posterior amputação dos membros, principalmente dos inferiores. Isto ocorre com o surgimento de traumas que evoluem com infecção e gangrena, devido à baixa circulação sanguínea e dificuldade de cicatrização provocada pela alta viscosidade do sangue hiperglicêmico. Uma das complicações mais graves e mais comuns do diabetes, a qual pode ser evitada através da inspeção regular, como avaliação neurológica para a detecção de perda da sensibilidade, e bons cuidados dos pés (SOUZA et al., 2013).

## 4.5 Classificação etiológica do diabetes *mellitus*

Atualmente, essa patologia é classificada conforme a sua etiologia, destacando que existe divergência quanto a sua classificação de acordo com o órgão ou associação. Segundo a classificação proposta pela OMS e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), basicamente estão incluídas quatro classes clínicas: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de diabetes e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (SBD, 2009).

### 4.5.1 Diabetes *mellitus* tipo 1

A DM1, anteriormente conhecida como diabetes *mellitus* insulino-dependente, é um tipo de diabetes primário ou idiopático, caracterizado por insuficiência relativa ou absoluta de insulina, sendo esta deficiência resultante da uma destruição das células pancreáticas do tipo beta, ou seja, neste tipo de diabetes o pâncreas não consegue produzir a insulina necessária ao organismo (ADA, 2013).

Na maioria dos casos, estas células são destruídas pelo sistema imune do próprio indivíduo, por isso, este tipo de diabetes é considerado uma doença autoimune. Em decorrência de um defeito imunológico nossos anticorpos (autoanticorpos antiinsulina) atacam as células produtoras de insulina, pois não reconhecem como sendo células do próprio organismo (SBD, 2009; TONELLI e RESENDE, 2014).

Caracteriza-se clinicamente por poliúria, polidipsia, perda de peso, apesar da polifagia, hiperglicemia, glicosúria, acidose, cetose e, em casos mais graves, coma. O diabetes tipo 1 ocorre em cerca de 5 a 10% dos pacientes com diabetes. É considerado uma das doenças crônicas mais prevalentes na infância e adolescência, e de incidência particularmente aumentada atualmente em crianças com menos de cinco anos de idade. (PEREIRA, 2008; RODRIGUES e MOTTA, 2012; TONELLI e RESENDE, 2014).

De acordo com um relatório da ADA, há cerca de três milhões de crianças e adultos que vivem com DM1 nos Estados Unidos da América (EUA) e milhões de outras pessoas afetadas em todo o mundo (QI, 2014). Estima-se que

aproximadamente 500 mil sejam crianças e adolescentes até os 14 anos de idade. E que, a cada ano, por volta de 78 mil novos casos de DM1 sejam diagnosticados nessa faixa etária (ICD, 2012).

#### **4.5.2 Diabetes mellitus tipo 2**

O DM2 é outro tipo de diabetes primário ou idiopático, anteriormente denominado diabetes *melittus* não insulino-dependente, no qual o paciente pode apresentar níveis normais, diminuídos ou até aumentados de insulina, sendo caracterizado principalmente por alterações na ação deste hormônio, como diminuição da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (PEREIRA, 2008). Portanto, o organismo não consegue responder adequadamente à ação da insulina produzida pelo pâncreas.

O diagnóstico deste tipo de diabetes é frequentemente tardio, pois a hiperglicemia se desenvolve gradualmente, não sendo suficiente para percepção dos sintomas clássicos da doença. Isso faz com que os pacientes apresentem grande risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares (ADA, 2013).

Pode ocorrer em qualquer idade, no entanto é geralmente diagnosticado após os 40 anos. E normalmente seu surgimento e desenvolvimento está associado a fatores de risco como obesidade, sedentarismo, tabagismo, histórico familiar e variações genéticas. (SBD, 2009; PASQUALOTTO, ALBERTON e FRIGERI, 2012).

De acordo com a OMS, estima-se que 90% dos casos de diabetes diagnosticados no mundo são do tipo 2, sendo cada vez mais diagnosticadas em adolescentes (ADA, 2013).

#### **4.5.3 Outros tipos de diabetes *mellitus***

O DM pode surgir quando estiverem presentes certas condições e síndromes, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. Entre elas podemos citar: doenças pancreáticas (pancreatite, fibrose cística, neoplasia) ou remoção do tecido pancreático, doenças endócrinas (acromegalia, Síndrome de Cushing, entre outras), administração de certos hormônios e drogas causadoras de

hiperglicemia (hormônio tireoidiano, agonistas betadrenérgicos, glicocorticoides, e outros), infecções como rubéola congênita e citomegalovírus, e defeitos nos receptores da insulina (SBD, 2009). Nestes casos, geralmente curando-se a patologia, elimina-se o diabetes. Sendo assim é conhecido também por diabetes secundário (PEREIRA, 2008)

#### **4.5.4 Diabetes *mellitus* gestacional**

Existe ainda o diabetes *mellitus* gestacional (DMG), que durante muitos anos foi definido como uma intolerância à glicose, com início ou primariamente diagnosticada durante a gestação (ADA, 2013). Porém hoje é classificada como um tipo de DM por existir a possibilidade deste quadro, estando associado tanto à resistência a insulina quanto à diminuição da função das células beta do pâncreas, persistir e desenvolver um DM2 (SBD, 2009).

Aproximadamente 7% de gestações são afetadas por DMG, resultando em mais de 200.000 casos anualmente (ADA, 2013).

Nesta fase, podem ocorrer risco materno e fetal, devido à cetoacidose, infecções, hipertensão arterial, abortos, más formações fetais e mortalidade perinatal (PASQUALOTTO, ALBERTON e FRIGERI, 2012). Mas a realização de um controle metabólico rigoroso pode reduzir estes riscos ao nível dos de gestantes não-diabéticas (OMS, 2013).

Como na maioria dos casos há reversão para a tolerância normal, após o parto (de quatro a seis semanas), as pacientes que apresentarem DMG devem ser reavaliadas e classificadas quanto a apresentação de DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia. E mesmo que apresentem níveis normais de glicose no sangue, sugere-se que se faça o controle glicêmico periódico. Isto porque existe risco de 10 a 63% de desenvolvimento de DM2 num prazo de 5 a 16 anos após o parto (SBD, 2009).

#### 4.5.5 Categoria de risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus*

Mesmo que não seja uma classificação considerada como patologia, existem ainda os pacientes considerados pré-diabéticos, assim considerados pelo alto risco de desenvolvimento do DM. Embora a utilização deste termo venha caindo em desuso, devido ao estigma associado à palavra e ao fato de muitos não progredirem para o diabetes, como sugere o uso desta expressão (OMS, 2006, ADA, 2013).

Este grupo de indivíduos foi reconhecido em 1997 e 2003, pelo Comitê de Especialistas em Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, e se tratam de casos cujos níveis de glicose não satisfazem aos critérios para diabetes, embora sejam mais altos do que o nível considerado normal (ADA, 2013; OMS, 2013).

Foram definidos, portanto, como glicemia alterada de jejum e tolerância diminuída à glicose. Casos de glicemia alterada de jejum estariam associados com a secreção prejudicada de insulina e com a deficiência relacionada a supressão hepática da saída de glicose. E a tolerância diminuída à glicose, associada com a resistência muscular à insulina e secreção defeituosa, resultando na eliminação de uma carga reduzida de glicose (OMS, 2006). Os valores de referência para esta classificação são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Valores para classificação em glicemia alterada de jejum e tolerância diminuída à glicose.

Classificação	Valores encontrados
Glicemia alterada de jejum	Entre 100 e 125 mg/dL (Glicemia de jejum)
Tolerância diminuída à glicose	Entre 140 e 199 mg/dL (TTOG)

Fonte: Dados adaptados de ADA, 2013.

Sendo estes considerados como fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus*, também estão relacionados, consequentemente, com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial (SBD, 2009; PASQUALOTTO, ALBERTON e FRIGERI, 2012). Além de se relacionarem aos quadros de obesidade e dislipidemia com altos níveis de triglicerídeos e/ou colesterol HDL baixo (ADA, 2013).

#### **4.6 Diagnóstico e monitoramento dos níveis glicêmicos**

Além da observação de sintomas clássicos da doença, como polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e glicosúria (ADA, 2013), os testes bioquímicos para determinação dos níveis de glicose no organismo são de grande importância no diagnóstico do DM (SBD, 2011).

Até a década de 1970, se realizava avaliação do controle glicêmico através da medida da glicosúria e, raramente, de dosagens da glicemia de jejum (SBD, 2013). Posteriores avanços fizeram com que, por um longo período, a ocorrência do DM fosse confirmada apenas a partir da análise da glicose plasmática, da glicemia de jejum e do teste de tolerância oral à glicose (TTOG) ou curva glicêmica (MAGALHÃES et al, 2012).

No entanto, a partir de 1997, também se passou a considerar a possibilidade do uso de hemoglobina glicada como critério diagnóstico, e de frutossamina, em casos de hemoglobinopatias, por exemplo. Métodos estes que ao longo dos anos vem sendo alterados em busca de se tornarem cada vez mais sensíveis e específicos (MAGALHÃES et al.,2012; ADA 2013).

Além de automonitoramento da glicemia capilar (AMGC), que identifica as flutuações da glicemia ao longo do dia, e o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (SMCG) (SBD, 2013).

No caso de pessoas assintomáticas testes para detecção do DM2 ou de categorias do pré-diabetes devem ser realizados se o indivíduo tiver sobrepeso ou obesidade, e fatores de risco adicionais, a qualquer idade. Sem a presença de fatores de risco os testes devem se iniciar aos 45 anos, com uma regularidade de testes a cada 3 anos (ADA, 2014).

Associado ao diagnóstico do DM também se faz necessário realizar um acompanhamento desta doença através da realização de testes de monitoramento, essenciais para ajustes no tratamento (SBD, 2013). E que, portanto, ajudam a retardar ou prevenir complicações agudas (cetoacidose diabética, coma hiperosmolar não cetótico e hipoglicemia) ou crônicas (macro e microangiopatias e alterações neurológicas) causadas pelos níveis descompensados de glicose no organismo humano. A glicemia de jejum é a mais utilizada na avaliação do controle glicêmico.

Os testes de diagnóstico refletem o nível glicêmico no momento exato do teste, enquanto que os testes de monitoramento indicam a glicemia média dos últimos meses ou das últimas semanas (SBD, 2009).

#### **4.6.1 Dosagem da glicemia**

Geralmente a dosagem da glicemia é feita no soro ou plasma. Mas também pode ser realizada por alguns laboratórios utilizando a amostra de sangue total, de 10% a 15% mais baixa. O método mais utilizado atualmente para essa dosagem é o enzimático, com oxidase ou hexoquinase (SBD, 2014).

##### **4.6.1.1 Glicemia de Jejum**

Normalmente, a determinação da concentração sérica da glicose, é realizada através da coleta da amostra de sangue após a realização de um jejum de no mínimo 8 horas. A obtenção de uma concentração superior a 126 mg/dL, associada aos sinais e sintomas da doença determinam a existência do DM (OMS, 2006; PEREIRA, 2008). Para o acompanhamento do DM, sabe-se que atualmente não é suficiente para o controle glicêmico, por refletir apenas uma medida pontual no momento da coleta do sangue (SBD, 2014).

##### **4.6.1.2 Glicemia pós-prandial**

No caso de pacientes com DM2 que não realizam AMGC, a dosagem de glicemia pós-prandial (realizada após o início da ingestão alimentar) também pode ser efetuada, permitindo avaliar a existência de picos hiperglicêmicos pós-prandiais associados a risco cardiovascular e estresse oxidativo. Sendo está uma medida pontual, como a glicemia de jejum (SBD, 2013).



#### **4.6.1.3 Glicemia capilar**

A aferição da glicemia capilar (AMCG) é utilizada para automonitoramento do DM. De preferência, deve ser feito em jejum, quando se apresenta semelhante à concentração de glicose no sangue venoso. A avaliação do controle glicêmico através do AMGC proporciona uma análise em diversos momentos do dia pelo próprio paciente, para que ele possa controlar e evitar picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia (SBD, 2013).

#### **4.6.2 Teste de Tolerância Oral à Glicose ou Curva glicêmica (TTOG)**

Utiliza-se este teste para realização da avaliação da metabolização da glicose no organismo após a ingestão de uma grande quantidade por via oral. Estando indicado para indivíduos que apresentem valor de glicemia de jejum entre 110 a 125 mg/dL ou glicosúria (OMS, 2006; PEREIRA, 2008).

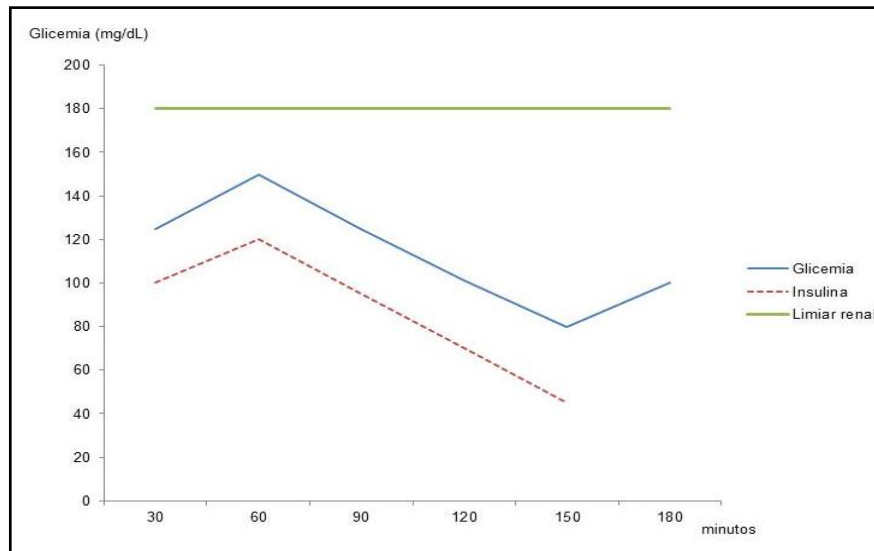
O TTOG é frequentemente utilizado no diagnóstico do DM, porque em aproximadamente 30 % dos casos a glicemia de jejum sozinha não é suficiente para confirmação do diagnóstico. Assim como nos casos de pessoas assintomáticas com intolerância à glicose (OMS, 2006).

Pereira (2008), sugere ainda a realização do teste para diagnóstico de diabetes gestacional, de diabetes tipo II assintomático associado a obesidade, para indivíduos com parentesco relacionados a presença de diabetes, com neuropatia, arteriosclerose, doenças coronarianas diagnosticadas, para pacientes com glicosúria transitória ou hipoglicemia observada na cirurgia, no estresse emocional, no infarto do miocárdio, no acidente vascular cerebral ou na administração de esteroides adrenais. Assim como também em pacientes hipoglicêmicos com histórico familiar de diabetes.

O método do teste consiste em, após a coleta de amostra de sangue para determinação da glicemia de jejum, administrar solução de glicose (1,75 g/kg de peso ou a critério médico) por via oral. E nos tempos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos coletar novas amostras de sangue para determinação da glicemia. E caso indicado, colher amostra de urina aos 60 e 120 minutos, para verificação de glicosúria e/ou cetonúria.

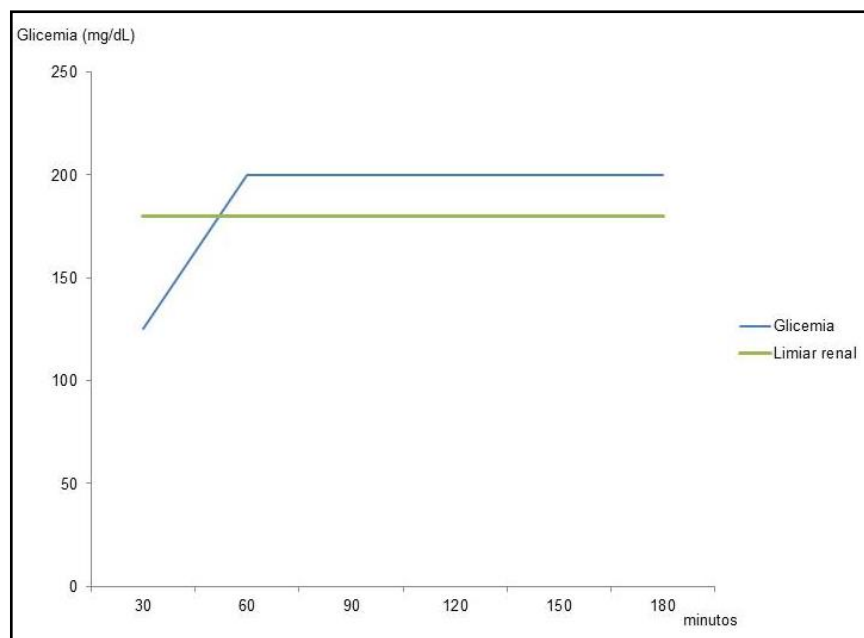
Em pacientes diabéticos observa-se hiperglicemia, ultrapassando o limiar renal (180 mg/dL), podendo apresentar glicosúria e/ou cetonúria, como pode ser observado na figura 6.

Figura 5. Curva glicêmica normal



Fonte: adaptada de Pereira, 2008.

Figura 6. Curva glicêmica no diabetes



Fonte: adaptada de Pereira, 2008.

#### **4.6.3 Curva glicêmica sensibilizada pela cortisona**

Considera-se este teste definitivo para diagnóstico do DM, quando a curva glicêmica não é suficiente para diagnóstico conclusivo. Para sua realização antes da realização do TTOG, o médico deve administrar 8 e 2,5 horas antes 50 mg (para pessoas com menos de 72 kg) ou 60 mg (para pessoas com mais de 72 kg) de cortisona. E a coleta de amostras de sangue realizadas aos 60, 90 e 120 minutos.

Caso os valores sejam superiores à: 160mg/dL em 60 minutos, 140 mg/dL em 90 minutos ou 110 mg/dL em 120 minutos, o paciente é considerado diabético.

#### **4.6.4 Hemoglobina glicada**

O estudo para uso da hemoglobina glicada (HbA1c) no monitoramento do diabetes teve início há cerca de 45 anos, quando foram observados em pacientes diabéticos hemoglobinas descritas como incomuns (RABHAR, BLUMENFELD e RANNEY, 1969). Mas apenas em 1980 foi introduzida para uso na clínica, tendo destacada sua potencialidade pela primeira vez pela OMS só em 1985 (OMS, 2011).

“O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada a glicose, processo que ocorre de forma lenta, não enzimática e diretamente proporcional a glicose” (SBD,2013). Assim o teste da HbA1c determina a média da glicose plasmática das últimas oito a doze semanas e não necessita de nenhuma preparação pré-analítica, como o jejum, para sua realização, podendo assim ser realizada em qualquer momento do dia. Por isso ganhou grande espaço na avaliação do controle glicêmico. (OMS, 2011).

Ocorre uma reação entre a glicose sanguínea e o aminoácido valina N-terminal, presente na cadeia beta da hemoglobina origina a HbA1c (BEM e KUNDE, 2006).

#### **HEMOGLOBINA + GLICOSE → ALDIMINA → CETOAMINA (HBA1C)**

Portanto, a determinação desta cetoamina, reflete o valor da glicemia de cerca de 120 dias. E essa determinação é realizada utilizando cromatografia em coluna, sendo a ideal a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), usando

tampões para separar ou a HbA1c dos outros tipos de hemoglobina (PEREIRA, 2008). As metodologias principais de quantificação utilizam os princípios de separação da fração glicada da não-glicada, por cromatografia por troca iônica ou por afinidade. (BEM e KUNDE, 2006).

#### **4.6.5 Frutosamina**

O teste da frutosamina é utilizado para acompanhamento do diabetes por refletir o controle glicêmico das últimas 4 a 6 semanas (meia vida das proteínas), por medir a glicação das proteínas séricas, principalmente da albumina (SBD, 2013).

Sua principal vantagem é de não necessitar realizar jejum, assim como no teste da HbA1c. Mas ainda não existem estudos que demonstrem uma grande importância deste teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas ao diabetes. E, além disto, ainda existe o fato do mesmo ser sensível a variações nos níveis de proteínas séricas, resultando em variações na concentração da frutosamina, mesmo quando o paciente apresenta glicemia normal e estável (MOTTA, 2009).

Frutosamina é o nome dado as cetoaminas obtidas a partir da ligação não enzimática entre glicose e os grupamentos amina das proteínas como as proteínas séricas, de membrana ou do cristalino. Tendo esta reação um intermediário, uma base de Schiff (aldimina) (PEREIRA, 2008; MOTTA, 2009). Como pode ser observado a seguir:

#### **PROTEÍNA + GLICOSE → ALDIMINA → CETOAMINA/FRUTOSAMINA**

A concentração de frutosamina é determinada através da sua conversão em pH alcalino à sua forma enólica, que reage com o azul de nitrotetrazólio e da origem a substância formazan. Esta por apresentar cor púrpura, tem concentração determinada por espectrofotômetro, sendo diretamente equivalente a concentração de frutosamina (PEREIRA, 2008). Os valores recomendados são entre 1,8 e 2,8 mmol/L (MOTTA, 2009).

E para classificação do controle glicêmico dos pacientes dos diabéticos seguem os valores da tabela a seguir (tabela 2):

Tabela 2. Classificação do controle glicêmico de pacientes diabéticos a partir dos valores do teste da frutossamina.

Classificação do controle glicêmico	Valores
Controle ideal	Até 3,2 mmol/L
Controle regular	De 3,3 à 3,7 mmol/L
Controle inadequado	Maior que 3,7 mmol/L

Fonte: adaptada de PEREIRA, 2008

#### 4.7 Tratamento

A realização do tratamento do DM tem como objetivo principal manter um bom controle metabólico, mantendo os níveis glicêmicos próximos da normalidade (glicemia de jejum entre 70-100 mg/dL e HbA1c até 1% acima do valor de referência do método utilizado). E como consequência diminuir as internações por complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose) e prevenir complicações crônicas (microvasculares e macrovasculares) (ICD, 2012).

Para tratamento do DM podem ser adotadas várias abordagens, com medidas farmacológicas ou não farmacológicas. Entre as medidas não farmacológicas encontram-se mudança de hábitos alimentares, através de uma dieta balanceada e com baixos índices de açúcar. Recomendada tanto para DM1 quanto DM2. Como também a atividade física (OMS, 2006; ADA, 2014).

Embora as medidas não farmacológicas sejam essenciais ao tratamento da doença, também se faz necessário na maioria dos casos, realizar um tratamento farmacológico, com o uso de agentes hipoglicemiantes. Constata-se que cerca de 40% de portadores de diabetes necessitam associar um tratamento farmacológico com a utilização de medicamentos orais, e outros 40%, com a utilização de insulina injetável, para o controle satisfatório da glicemia (OMS, 2006).

#### **4.7.1 Tratamento com insulina**

O uso da insulina é realizado geralmente por pessoas portadoras do diabetes tipo 1, visto que seu pâncreas não produz o hormônio em questão, necessitando assim de uma injeção diária de insulina. Mas pessoas com diabetes tipo 2 também podem necessitar do uso da insulina, principalmente com o passar dos anos (OMS, 2006.).

Como o DM1 caracteriza-se por concentração elevada de glicose no sangue, devido à incapacidade do organismo de produzir insulina suficiente para a manutenção dos níveis normais de glicemia, para seu tratamento, os pacientes monitoram seu nível de glicemia e, quando necessário, realizam a auto-administração de insulina, por via subcutânea, fato este que além de ser desconfortável, pode resultar em baixa adesão ao tratamento e, conseqüentemente um baixo controle da taxa de glicose sanguínea (BRATLIE et al., 2012).

Antigamente a insulina para uso clínico era de origem ou bovina ou suína, extraídas do pâncreas de animais recém-abatidos, e por isso, provocavam com maior frequência respostas imunológicas no paciente. Este problema atualmente foi diminuído como o uso de insulina humana produzida por tecnologia do DNA recombinante (RANG et al, 2011).

Podem ser adotados dois esquemas terapêuticos de utilização da insulina, o esquema basal, que simula a secreção fisiológica diária da insulina, ou esquema bolus, com correção dos níveis após a refeição (ICD, 2012).

No esquema basal utiliza-se insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) humana, administrada de duas a quatro vezes ao dia, ou os análogos de ação prolongada (glargina e detemir), uma ou duas vezes ao dia. Já no esquema de bolus utiliza-se insulina regular, administradas meia-hora antes das principais refeições, ou análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina), aplicados até 10 minutos antes das principais refeições (ICD, 2012).

Na tabela 3 podem ser visualizados os tipos de insulina disponíveis no mercado para o tratamento do DM, assim como seus respectivos tempos de ação (início de ação, pico de ação e duração de ação).

Tabela 3. Tipos de insulinas disponíveis no mercado para tratamento do DM e seus respectivos tempos de ação.

<b>Insulina</b>	<b>Início de ação</b>	<b>Pico de ação</b>	<b>Duração de ação</b>
<b>Ultrarrápida</b>			
Lispro	5-15 min	30-90 min	3-5 h
Asparte	5-15 min	30-90 min	3-5 h
Glulisina	5-15 min	30-90 min	3-5 h
<b>Rápida</b>			
Regular	30-60 min	2-3 h	5-8 h
<b>Intermediária</b>			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-16 h
<b>Ação prolongada</b>			
Glargina	2-4 h	-	20-24 h
Detemir	2-4 h	-	16-20 h

Fonte: adaptada de ADA 2009.

Outro esquema também adotado é bomba de infusão contínua de insulina, que visa uma maior flexibilidade do tratamento por permitir a realização de ajustes mais adequados a cada paciente, e proporcionar assim uma melhor qualidade de vida (ICD, 2012).

#### 4.7.2 Tratamento com hipoglicemiantes orais

Os fármacos orais são utilizados para controlar a glicemia de pacientes portadores do DM2, reduzir ou eliminar seus sintomas e diminuir as complicações vasculares. Existem várias classes de agentes hipoglicemiantes.

Entre os mais utilizados estão os da classe biguanidas, que tem como representante a metformina. (ADA, 2014). Este é o fármaco de primeira escolha no tratamento de pacientes obesos, pois não estimula o apetite e nem comprometem as funções renal e hepática. A metformina pode ser administrada em combinação com sulfonilureias, tiazolidinadionas ou até mesmo com a insulina (RANG et al., 2011).

Outra classe bastante utilizada é a das sulfonilureias, que são geralmente bem toleradas, mas possuem como efeito adverso hipoglicemia grave e prolongada.

Além de tolbutamida e clorpropamida, que foram as primeiras utilizadas terapêuticamente, existem as sulfonilureias classificadas como de segunda geração, glibenclamida e glipizida, que embora sejam mais potentes não apresentam um controle de glicemia tão eficaz quanto a tolbutamida. Por serem eliminadas na urina não devem ser utilizadas por idosos e paciente portadores de doença renal, para evitar que sua ação esteja aumentada nos mesmos, e provoque hipoglicemia grave com maior facilidade. Estimulam o apetite e frequentemente levam a aumento ponderal, por isso também deve ser evitado em obesos (RANG et al., 2011).

Menos utilizadas por causar grande ganho ponderal, retenção de líquidos e por apresentar aumento no risco de fraturas, estão as, tiazolidinonas. Possuem como fármacos disponíveis para uso clínico a rosiglitazona e a pioglitazona. Elas melhoram o controle glicêmico, reduzindo níveis de hemoglobina A1c e aumentam a sensibilidade à insulina (RANG et al., 2011).

## 4.8 Atualidades no diabetes mellitus

### 4.8.1 Atualidades no diagnóstico do diabetes *mellitus*

Os principais critérios para diagnóstico do DM são baseados nos valores da concentração da glicose encontrados nos testes da glicemia plasmática casual (realizada a qualquer hora do dia), da glicemia em jejum e do TTOG (duas horas pós-sobrecarga de glicose). De acordo com as categorias apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Valores da glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico do diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos.

<b>Categoria</b>	<b>Jejum</b>	<b>TTOG</b>	<b>Casual</b>
<b>Glicemia normal</b>	Menor que 100	Menor que 140	-
<b>Tolerância à glicose diminuída</b>	Igual ou superior a 100 e menor que 126	Igual ou superior a 140 e menor que 200	-
<b>Diabetes <i>mellitus</i></b>	Igual ou superior a 126	Igual ou superior a 200	Igual ou superior a 200

Fonte: adaptada de SBD, 2009.



Novos critérios vem sendo publicados de acordo com determinação do Comitê de Especialistas em Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, composto por membros da ADA, da Associação Europeia para o Estudo do diabetes e da Federação Internacional do Diabetes (IDF), determinando a utilização da glicemia de jejum, da glicemia aleatória, curva glicêmicas e da HbA1c, como testes apropriados (ADA, 2014), com base nos seguintes valores:

Tabela 5. Novos critérios para diagnóstico do diabetes *mellitus*

	Valores
<b>Glicemia de jejum</b>	Maior u igual à 126 mg/dL
<b>Glicemia aleatória</b>	Maior ou igual à 200 mg/dL
<b>TTOG</b>	Maior ou igual à 200 mg/dL
<b>HbA1c*</b>	Maior ou igual à 6,5%

\*teste realizado utilizando método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e padronizado para o ensaio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Fonte: adaptada de KISHABONGO et al., 2014

Caso de pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou de crise hiperglicêmica, a ausência de resultados equivalentes à hiperglicemia, deve ser confirmada por repetição dos testes (ADA, 2014).

Recentemente passou a ser analisada pela ADA a possibilidade da HbA1c entrar como método de diagnóstico, por ser um método que apresenta praticamente a mesma sensibilidade e especificidade que a glicemia de jejum e o TTOG. E com a vantagem de eliminar fatores desejados há muito tempo (OMS, 2011). Entre eles a inconveniência do jejum necessário nos testes da glicemia de jejum e do TTOG e a variação diária dos níveis de glicose, durante períodos de estresse e de doença (ADA, 2013).

Mas para que se torne um método estabelecido como critério de diagnóstico, devem ser obedecidos todos os aspectos que interfiram na confiança do teste, como obtenção de ensaio padronizado, de baixo coeficiente de variabilidade e padrões de calibração regularmente conferidos (OMS, 2011).

O diagnóstico de diabetes em pessoas assintomáticas não poderia ser feito com base em um único teste de HbA1c anormal. Devendo ser verificada a alteração

em pelo menos um teste a mais, seja de glicose plasmática, em jejum ou aleatória, ou a partir do TTOG (OMS, 2011).

Devido à falta de padronização de ensaios, Comitês de Especialistas anteriores não recomendavam o uso da HbA1C para diagnóstico de diabetes. No entanto, ensaios de A1C estão agora altamente padronizados. E recomenda-se a utilização do teste de HbA1C para diagnóstico do DM, com um limiar de 6,5 % (ADA, 2013). Pacientes com níveis glicêmicos controlados devem realizar o teste de duas a quatro vezes por ano. E em pacientes que não estejam apresentando níveis glicêmicos estáveis ou que tenham modificada sua terapia medicamentosa o monitoramento deve ser feito trimestralmente (SBD, 2013; ADA, 2014).

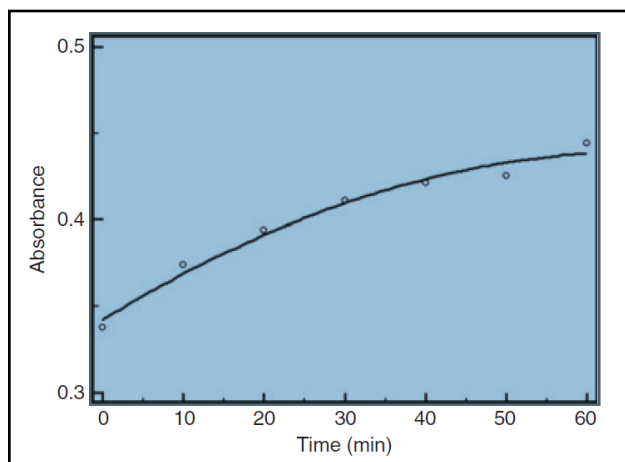
O impasse principal para fixação deste método para diagnóstico encontra-se no fato de muitas pessoas diagnosticadas com base em HbA1c não apresentaram níveis de glicemia equivalentes ao valores para diagnóstico do diabetes (OMS, 2011). E ainda, pelo fato de que várias hemoglobinopatias possam influenciar nos resultados detectados, devido à alteração da sobrevivência e idade de células vermelhas do sangue, como nos casos de uremia, hiperbilirrubinemia e deficiência de ferro. Além destes aspectos, o custo de análise por HbA1c limita o uso deste métodos em muitas regiões mais carentes (ADA, 2013; KISHABONGO et al., 2014).

Enquanto isso, outras alternativas vem sendo pesquisadas, como na África, que tem se desenvolvido um método não-invasivo barato, utilizando equipamentos e produtos químicos simples, e que pode ser facilmente adaptado para regiões em desenvolvimento, para diagnóstico e acompanhamento do DM.

Nesse método realiza-se a glicação das proteínas das unhas, utilizando fragmentos de unhas e o reagente frutossamina (azul de nitrotetrazólio 0,25 mM em carbonato de sódio 0,1 M /tampão de bicarbonato - pH 10,3 - contendo 0,1 % de Triton X – 100), com incubação à 37 ° C, durante 60 minutos e posterior leitura em espectrofotômetro UV-1800 à 530 nm (KISHABONGO et al., 2014).

Em comparação com frutossamina sérica, as proteínas glicadas dos fragmentos de unha reagem lentamente com o azul de nitrotetrazólio, e um ponto final estável da reação é alcançado após 60 minutos. Vantagens encontradas com este método são a utilização de pequenas quantidades de amostra para análise, cerca de 10 mg, e o fato de não apresentar resultados alterados mesmo após o armazenamento desta amostra por duas semanas (37 ° C). Ainda foi observado um desvio padrão de 11 %.

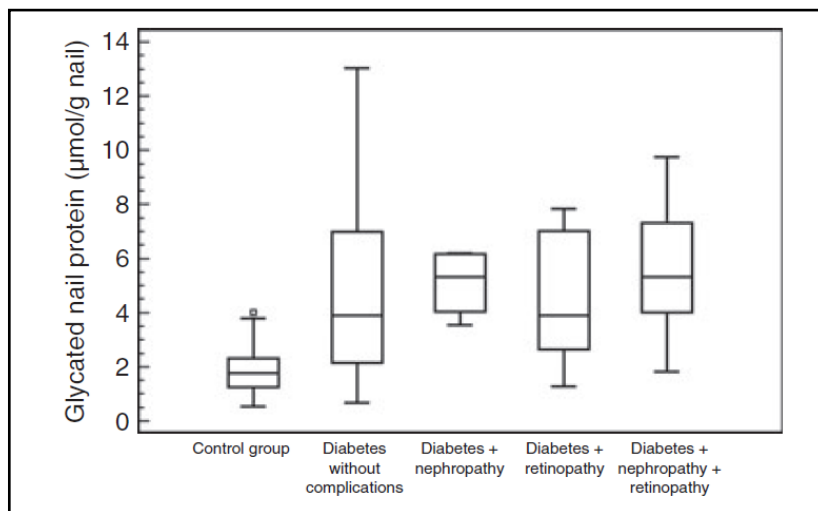
Figura 7. Cinética de absorção da reação fotométrica na preparação dos fragmentos de unhas.



Fonte: KISHABONGO et al., 2014.

Em diabéticos os valores de proteínas glicadas das unhas tiveram uma média de 4.07  $\mu\text{mol/g}$  de unha, comparada à média da população de referência que foi de 1,75  $\mu\text{mol/g}$ , como pode ser observado na figura 8.

Figura 8. Concentração relativa de proteínas de unhas glicadas em diabético e no grupo controle.



Fonte: KISHABONGO et al., 2014.

Este estudo descrito por Kishabongo e colaboradores (2014), demonstrou uma aplicação bem sucedida e reproduzível para medida da glicação de proteínas de unhas utilizando azul de nitrotetrazólio. Inclusive não apresentou interferências pré-analíticas, como ocorre no caso da determinação da glicose. Podendo, portanto,

servir como um futuro marcador de diagnóstico de DM, e fornecer informações para controle de complicações diabéticas em situações em que a coleta da amostra de sangue não é possível.

Após a realização de um estudo epidemiológico multinacional, realizado por Metzger e colaboradores (2008) ter demonstrado que os riscos de efeitos adversos (maternos, fetais e neonatais) aumentam consideravelmente e continuamente em função da glicemia materna por volta da 24-28 semanas de gestação, mesmo dentro dos limites anteriormente considerados normais para a gravidez, os critérios para diagnóstico do DMG foram reavaliados (ADA, 2013).

Um grupo internacional representado por várias organizações obstétricas e do diabetes (incluindo o ADA), o IADPSG, desenvolveu novas recomendações para o diagnóstico do DMG. Atualmente recomenda-se que se realize um TTOG nestas pacientes entre a 24ª e 28ª semana de gestação. Foram definidos ainda os valores para estes casos. Sendo de grande importância que se caso seja detectado ao menos um destes valores fora dos limites, que sejam tomadas as providências para o controle e prevenção das complicações clínicas (ADA, 2013).

Tabela 6. Valores para triagem e diagnóstico do diabetes *mellitus* gestacional (24-28 semanas)

	Valores máximos
<b>Glicemia de jejum</b>	92 mg/dL
<b>TTOG 1h</b>	180 mg/dL
<b>TTOG 2h</b>	153 mg/dL

Fonte: adaptada de ADA, 2013.

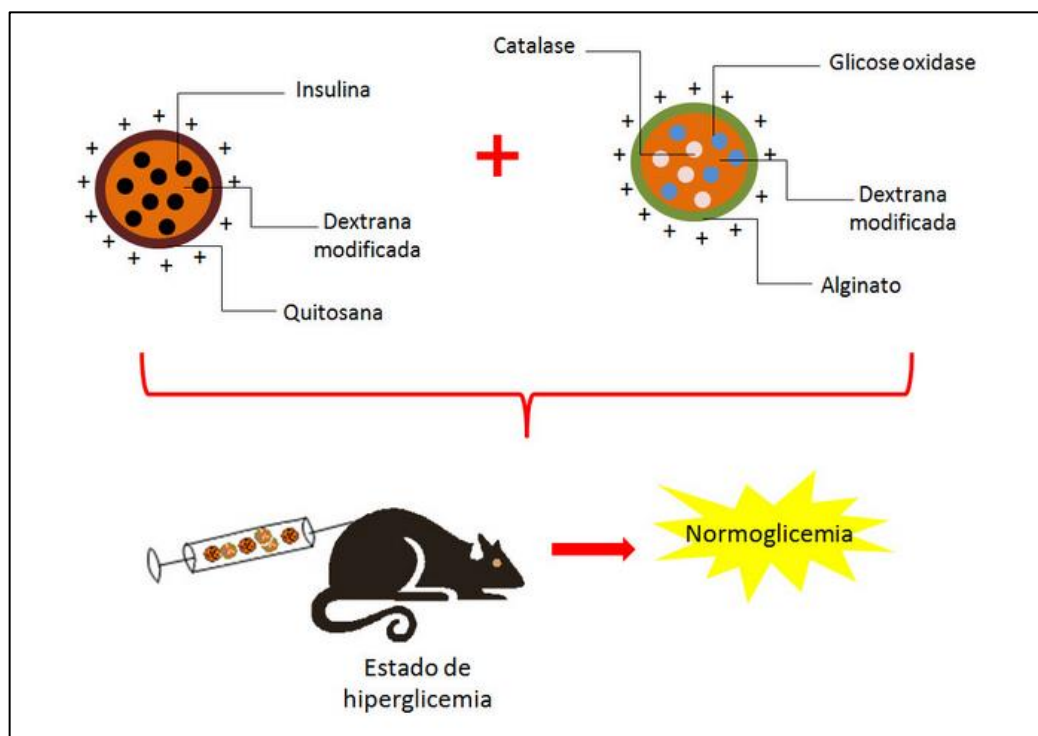
#### 4.8.2 Atualidades no tratamento do diabetes *mellitus*

A injeção de insulina é um método comum para controle dos níveis de glicose no sangue. Entretanto, a terapia insulínica intensiva pode induzir episódios mais frequentes de hipoglicemia em certas populações de pacientes com DM1. Buscando reverter esse aspecto inúmeros estudos tem sido realizados com o intuito de descobrir alternativas para o uso da insulina injetável, ou ao menos, para a redução da utilização deste método de tratamento. (QI, 2014).

Estudos realizados por equipe de pesquisadores norte-americanos, liderados por Gu (2013) relatam o desenvolvimento de nanopartículas que podem ser essenciais para uma liberação controlada de insulina, onde esta liberação só ocorreria quando os níveis de glicose estivessem altos, assemelhando-se a atividade de secreção do hormônio pelo pâncreas em resposta a mudanças no nível de glicose. Em testes realizados, após ser injetada no corpo, animais permaneceram com níveis normais de glicose no sangue por até 10 dias.

Para isto nanopartículas de dextrana modificada receberam revestimento compatível carregado positivamente ou negativamente, de quitosana (para carrear insulina) ou de alginato (para carrear glicose oxidase e catalase), respectivamente, como pode ser visualizado na figura 9. Em solução estas nanopartículas formam uma nano-rede (figura 10), mantida mesmo após serem injetadas no tecido subcutâneo (TONELLI e RESENDE, 2014).

Figura 9. Estado de normoglicemia observado após a injeção de nanopartículas desenvolvidas por Gu e colaboradores.

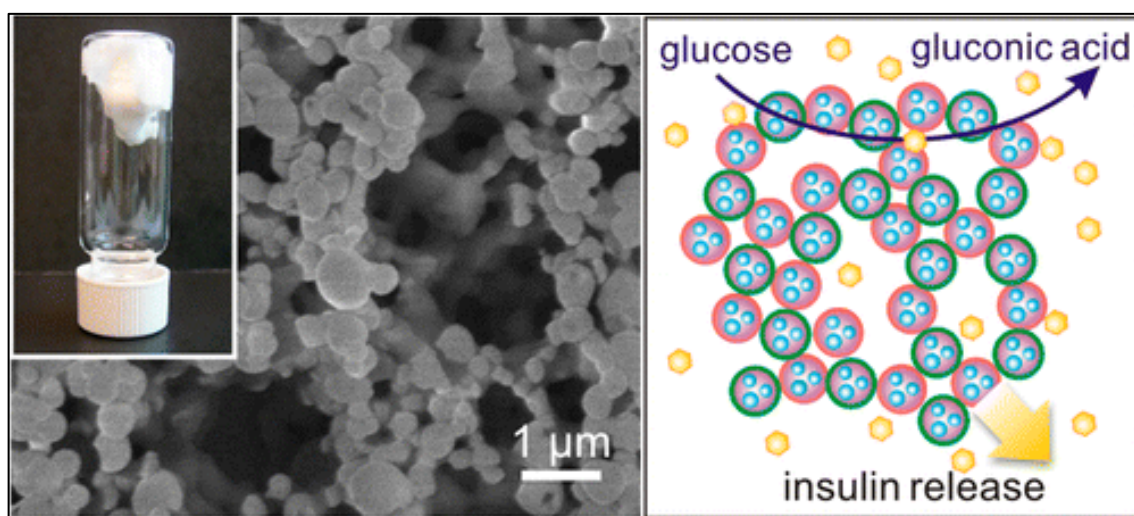


Fonte: TONELLI e RESENDE, 2014

O mecanismo de ação desenvolvido está baseado na alteração local de pH promovida pela presença de glicose, quando ocorre hiperglicemia. A glicose

oxidase, converte a glicose em ácido glicônico, reduzindo o pH local (figura 10). Como dextrana é degradável em meio ácido, as nanopartículas são desintegradas liberando a insulina. Já a catalase liberada, converte o peróxido de hidrogênio gerado na reação da glicose oxidada, reduzindo os efeitos tóxicos do mesmo (GU et al., 2013; TONELLI e RESENDE, 2014).

Figura 10. Detalhes da rede de nanopartículas de liberação controlada de insulina. (a) Rede polimérica injetável e degradável (b) Conversão catalítica de glicose em ácido glucônico e consequente liberação de insulina ocorrida nas nanopartículas.



Fonte: GU et al., 2013

Apesar de não eliminar o uso de injeções de insulina, esta seria uma maneira de reduzir o número de administrações da injeção. Visto que, esta formulação oferece a possibilidade de uma auto-regulação da liberação de insulina pelos níveis de glicose sanguínea. Facilitando a adesão ao tratamento e evitando a administração de doses excessivas, que podem trazer grandes riscos, inclusive de grave hipoglicemia. O próximo passo é o desenvolvimento e realização de testes em humanos. Mas este estudo pode ser considerado como um grande avanço para o DM (GU et al., 2013).

Alternativa para eliminar os eventos desfavoráveis do uso da insulina encontra-se na administração da insulina oral. Um dos problemas encontrados até o momento para isto é o fato da insulina ser degradada no trato gastrointestinal (SILVA, C. et al., 2003).

Diversas empresas estão investindo milhões em busca do desenvolvimento da pílula de insulina. Entre elas destaca-se, a Rani Therapeutics, que é uma pequena empresa farmacêutica recém-criada na cidade de São José, estado norte-americano da Califórnia, mas que tem recebido incentivo financeiro de grandes empresas não farmacêuticas. E a Oramed Pharmaceuticals, empresa israelense, que dentre as concorrentes, encontra-se de estágio mais avançada, possuindo um protótipo da pílula em estágios avançados de testes clínicos (ADA, 2013).

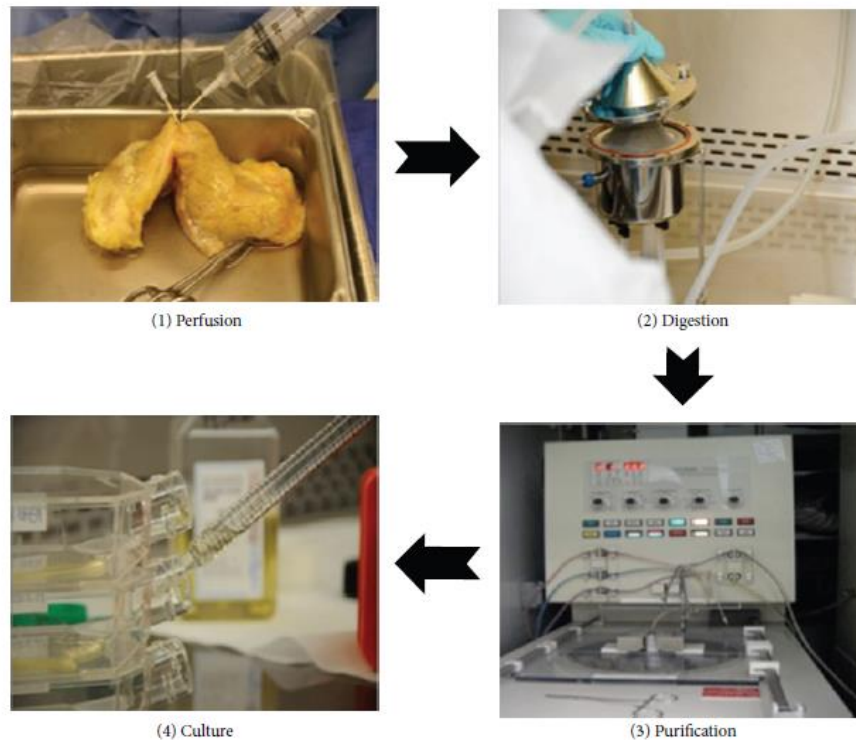
Segundo informações da própria empresa Oramed Pharmaceuticals foram realizados ensaios clínicos da fase II na África do Sul em 2010, mas só no último ano conseguiram aprovação da Food and Drugs Administration (FDA) para iniciar os estudos clínicos desta fase nos EUA. E de acordo com notícias publicadas pela FDA os ensaios clínicos foram de muito sucesso e a próxima fase será realizada com teste para avaliar a eficácia da droga em 150 pacientes diabéticos (tipo 2), tendo duração de cerca de um ano. Além destas, estão ainda nesta busca grandes empresas farmacêuticas como Novo Nordisk, a norte-americana Bristol-Myers Squibb e a indiana Biocon.

Além das terapêuticas, desde 1966, o transplante de pâncreas tem sido uma alternativa para impedir as complicações decorrentes da progressão do diabetes, sem aumentar incidência de eventos hipoglicêmicos (JAHANSOUZ et al., 2011).

No entanto, este procedimento infelizmente envolve complicados procedimentos cirúrgicos e complicações consequentes, como trombose do enxerto, pancreatite do enxerto, formação de fístulas pancreática, e pseudocisto. (JOHNSON e JONES, 2012)

Em comparação ao transplante total do pâncreas o transplante de ilhotas pancreáticas teria sido considerado uma forma melhorada de curar DM1, conduzida através de uma abordagem minimamente invasiva e associada com um número mínimo de complicações. Neste processo, desenvolvido por Qi (2014), as ilhotas seriam infundidas através de um cateter percutâneo com acesso venoso portal, e envolvendo quatro etapas cronológicas: aquisição do doador pâncreas, o isolamento dos ilhéus pancreáticos (figura 11), avaliação das ilhotas isoladas e, por fim, o transplante de ilhotas colhidas e acompanhamento do paciente.

Figura 11. Processo de isolamento de ilhotas humano. (1) perfusão do pâncreas com solução enzimática, (2) digestão do tecido pancreático em câmara Ricordi (3) purificação do tecido digerido em separador de célula COBE 2991, (4) ilhotas purificadas cultivadas a 37 ° C /5% de CO<sub>2</sub>.



Fonte: QI, 2014

No entanto, o transplante de ilhotas, apesar do amplo aceite nos últimos anos, não obteve licença para o protocolo e, por isso, não tem sido aceite como tratamento, já que o sucesso a longo prazo do transplante de células alogênicas das ilhotas permanece questionável. Isto porque pode haver perda do enxerto devido a fatores de imunossupressão associados (QI, 2014).

Para evitar rejeições o transplantado, como de costume, necessitaria tomar medicamentos imunossupressores. E caso esse tratamento imunossupressor não fosse corretamente escolhido, poderia ocorrer perda de enxerto, e mesmo que correto, a longo prazo o uso desses medicamentos são tóxicos, causando disfunções em outros órgãos (QI, 2014).

Além disso, efeitos auto-imunes recorrentes poderia provocar destruição das células  $\beta$ . E ainda pode ocorrer reação inflamatória instantâneas mediadas pelo



sangue e morte de células da ilhota relacionadas à hipóxia, devido à ativação de complemento e sistemas de coagulação (QI, 2014).

Pesquisas realizadas ao longo dos anos detectaram que 90 % dos pacientes com DM2 têm excesso de peso ou obesidade. Explicado pelo mecanismo de inter-relação entre o acúmulo de gordura abdominal, o que provoca um estado de inflamação, resistência à insulina e um efeito lipotóxico na célula  $\beta$  (GIL et al., 2014)

Observou-se que a perda de peso reduz o estado inflamatório associado com obesidade abdominal, diminuindo a concentração de marcadores inflamatórios como a proteína reativa C. Portanto, alterações no estilo de vida (dieta e exercício), as terapias comportamentais ou a utilização de certas drogas anti-obesidade tem mostrado um efeito, mas estes são limitados e não são mantidas ao longo do tempo. (GIL et al., 2014).

Assim a cirurgia bariátrica atualmente tem sido o tratamento anti-obesidade e anti-diabético mais eficaz e duradouro (GIL et al., 2014). Indicada para adultos com DM2 e índice de massa corporal (IMC) superior a  $35 \text{ kg/m}^2$ . Principalmente se o diabetes e a obesidade apresentarem controles difíceis (ADA, 2014).

Apesar de ser uma alternativa promissora, é possível que a longo prazo ocorra recidiva da doença, associada ao ganho de peso (CAMPOS et al, 2013). Relatos destacam que após a cirurgia bariátrica os pacientes reduzem a ingestão de alimentos, entre eles de açúcares, durante as primeiras semanas de pós-operatório. Então o efeito agudo sobre o controle glicêmico é decorrente da redução drástica do consumo calórico, principalmente de açúcares e carboidratos, destes pacientes (GIL et al., 2014).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou destacar a importância de estabelecer precocemente o diagnóstico do Diabetes *mellitus*, possibilitando adotar medidas terapêuticas eficientes para minimizar os seus efeitos.

Diante das perspectivas analisadas observa-se que ainda é necessário uma realização constante de estudos em busca de métodos que possibilitem um maior acesso da população de locais mais carentes e métodos ainda mais eficientes para diagnóstico e acompanhamento do controle glicêmico. Para isto os critérios de diagnóstico são sempre revisados periodicamente por órgãos da saúde e associações especializadas no DM, entre elas SBD, ADA, IDF e OMS.

No Brasil, o exame mais utilizado para diagnóstico ainda é a glicemia de jejum, por este ser um método de baixo custo. Já no monitoramento, é usual a detecção da hemoglobina glicada, no entanto, a utilização de equipamentos de alto custo, como o HPLC, tornam a técnica inadequada para determinadas regiões.

A partir dos conhecimentos adquiridos, entende-se a importância dos profissionais de saúde no diagnóstico e monitoramento do DM e a necessidade de uma análise sensata da clínica do paciente associada a exames que possuem sensibilidade e especificidade para detectá-lo e monitorá-lo.

Também destaca-se a importância de estudos que busquem tratamentos mais eficientes e com menos efeitos adversos, principalmente para portadores do DM1. Alternativa para este problema encontra-se no desenvolvimento da rede de nanopartículas que promove uma liberação controlada de insulina.

Outra grande promessa da indústria farmacêutica é o desenvolvimento da insulina oral. Que atualmente aguarda liberação para a avaliação da eficácia em pacientes diabéticos tipo 2. Esta insulina oral tem como grande vantagem eliminar o desconforto das constantes injeções de insulina, que os diabéticos tipo 2 necessitam. Facilitando assim a adesão do paciente ao tratamento.

E ainda existem outras alternativas, mais invasivas, como o transplante de ilhotas do pâncreas e cirurgia bariátrica que podem trazer grandes benefícios, e com a evolução destas técnicas trazer possivelmente a cura para esta doença crônica que afeta milhares de pessoas no mundo.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **Therapy for diabetes mellitus and relates disorders**. 5. ed., 2009.

\_\_\_\_\_.Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**. v.36, suplemento 1, p. S67-74, 2013.

\_\_\_\_\_. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes care**. v. 37, suplemento 1, p. S5-13, 2014.

BEM, A. F; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 42, n. 3, p. 185-191, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes mellitus** (Cadernos de atenção básica - n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRATLIE, K. M. et al. Materials for Diabetes Therapeutics. **Advanced Healthcare Materials**, v.1, p. 267–284, 2012.

CESSE, E. A. P. et al . Tendência da mortalidade por diabetes melito no Brasil: 1950 a 2000. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 6, 2009.

CAMPOS, J. M. et al. Cirurgia metabólica, reganho de peso e recidiva do diabete. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 26, suplemento 1, p. 57-62, 2013.

GIL, M. D. H. et al. Review: Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 5, 24-29, 2014.

GU, Z. et al. Injectable Nano-Network for Glucose-Mediated Insulin Delivery. **American Chemical Society Nano**, v. 7, n. 5, p. 4194–4201, 2013.

HABER, E. P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n.3, p. 219-227, 2001.

INSTITUTO DA CRIANÇA COM DIABETES. **Protocolo clínico para dispensação de insumos para pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 na rede pública de saúde**. Porto Alegre, 2012.

JAHANSOUZ, C. et al. Evolution of  $\beta$ -cell replacement therapy in diabetes mellitus: pancreas transplantation. **Diabetes Technology and Therapeutics**. vol. 13, n. 3, p. 395–418, 2011.

JOHNSON, P. R. e JONES, K. E. Pancreatic islet transplantation. **Seminars in Pediatric Surgery**, vol. 21, p. 272–280, 2012.

KAHN, C. R. Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. **Annual Review of Medicine**, v.36. p. 429-451, 1985.

KISHABOGO, A. S. et al. Glycated nail proteins: a new approach for detecting diabetes in developing countries. **Tropical Medicine and International Health**, v. 19, n. 1, p. 58–64, 2014.

MAGALHÃES, G. L. et al. Atualização dos critérios diagnósticos para Diabetes Mellitus utilizando a A1C. **HU Revista**. Juiz de Fora, v.37, n.3, p.361-367, 2012.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

METZGER B. E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **New England Journal of Medicine**; v. 358:1991–2002, 2008.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 5. Ed. São Paulo, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation**. WHO library Cataloguing-in-publication Data, 2006.

\_\_\_\_\_. **Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus.** WHO library Cataloguing-in-publication Data, 2011.

\_\_\_\_\_. **Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy** WHO library Cataloguing-in-publication Data, 2013.

PASQUALOTTO, K. R.; ALBERTON, D; FRIGERI, H. R. Diabetes *mellitus* e complicações. **Journal of Biotechnology and Biodiversity.** Tocantins, vol.3, n.4, p. 134-145, 2012.

PEREIRA, J. V. **Bioquímica clínica.** 2. ed. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 2008.

QI, M. Transplantation of Encapsulated Pancreatic Islets as a Treatment for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Advances in Medicine**, v. 2014, 2014.

RABHAR, S.; BLUMENFELD, O.; RANNEY, H. M. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 36, n. 5, p. 838-843, 1969.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RODRIGUES, M. L. C.; MOTTA, M. E. F. A. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. **Jornal de Pediatria.** Rio de Janeiro, vol.88, n.1, pp. 17-24, 2012.

SANTOS, L.; TORRES, H. C. Práticas educativas em diabetes *mellitus*: compreendendo as competências dos profissionais da saúde. **Texto & Contexto Enfermagem.** Santa Catarina, vol.21, n.3, pp. 574-580, 2012.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídios e proteínas: III. Aplicação à insulina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** vol. 39, n. 1, 2003.

SOUZA, C. F. et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** vol 56, pp. 275-284, 2012.

SOUZA, J. M. et al. Conhecimentos e atitudes dos acadêmicos concludentes de fisioterapia quanto aos cuidados preventivos no pé diabético. **Revista Interdisciplinar**. v.6, n.4, p.124-13, 2013.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009.

\_\_\_\_\_. **Algoritmo para o Tratamento do Diabetes Tipo 2**, 2011.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, p. 110-119, 2013.

SOUZA, C. F. de *et al.* Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, vol.56, n.5, p. 275-284, 2012.

TONELLI, F. P. e RESENDE, R. R. Nanopartículas e uma nova estratégia de tratamento para diabetes mellitus tipo 1. **Nanocell News**, vol. 1, n.6, 2014.

ZECCHIN, H. G., CARVALHEIRA, J. B. C., SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na síndrome metabólica. **Revista da Sociedade de Cardiologia**. São Paulo. Vol. 4, p. 574-589, 2004.